



TITLE:

Circulating osteocrin stimulates bone growth by limiting C-type natriuretic peptide clearance(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Kanai, Yugo

CITATION:

Kanai, Yugo. Circulating osteocrin stimulates bone growth by limiting C-type natriuretic peptide clearance. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-03-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20979>

RIGHT:

DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI94912>

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	金 井 有 吾
論文題目	Circulating osteocrin stimulates bone growth by limiting C-type natriuretic peptide clearance (循環血液中のオステオクリンはC型ナトリウム利尿ペプチドのクリアランスを阻害することにより骨伸長を促進する)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景・目的】ナトリウム利尿ペプチド(NP)の一つである C 型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)は、その受容体である natriuretic peptide receptor B (NPR-B)に結合し、生体内で内軟骨性骨化を制御する。CNP/NPR-B シグナル伝達系は骨の長軸方向への伸長に不可欠な因子であり、CNP 投与は骨伸長障害を呈する骨系統疾患の治療薬となる可能性を持つことが示されているが、生体内で容易に分解、代謝されてしまうなどの問題があり、未だ実用化には至っていない。一方、オステオクリン(OSTN)は近年、骨組織及び骨格筋から分泌される約 130 のアミノ酸から成るペプチドホルモンとして報告された。OSTN は NP のクリアランスレセプターである NPR-C に特異的に結合し、そのクリアランス作用を阻害することで NP 活性を増強するとされているが、生体内での作用に関しては不明な点が多い。本研究では OSTN の骨伸長など骨に対する作用及びその作用機序を解明するとともに、OSTN が骨系統疾患の治療薬として有用となり得る可能性について検討した。</p> <p>【結果】OSTN の全身の骨組織に対する作用を明らかにするため、human serum amyloid P (SAP) promoter を用い肝臓特異的に OSTN が過剰産生されることでその循環血中濃度が上昇する SAP-OSTN トランスジェニック (Tg)マウス (SAP-Ostn-Tg)を作製した。transgene のコピー数が異なる 5 ラインが確立されたが、いずれのラインでも SAP-Ostn-Tg の体長は野生型マウスに比して有意に大きく、その伸長の程度及び血中 OSTN 濃度は transgene のコピー数に比例した。SAP-Ostn-Tg の頭蓋骨前後径、椎骨、四肢の長管骨の骨長はいずれも野生型マウスに比して有意に大きく、また脛骨成長板軟骨及びその肥大化層が有意に肥厚し、OSTN は濃度依存的に内軟骨性骨化を促進することが示された。</p> <p>次に、SAP-Ostn transgene を持つ CNP ノックアウト(KO)マウス及び NPR-C KO マウスを作製したところ、それらのマウスの体長及び骨長は、SAP-Ostn transgen を持たない各 KO マウスと同等であり、OSTN の骨伸長促進作用の発現には CNP 及び NPR-C が不可欠であることが示された。</p> <p>更に、同じく SAP promoter を用いることで血中 CNP 濃度が上昇し、全身の骨の長軸方向への伸長が促進される SAP-CNP Tg マウス(SAP-Nppc-Tg)と SAP-Ostn-Tg を交配し、両方の血中濃度が上昇したトランスジェニックマウス (SAP-Nppc/Ostn-Tg)を作製した。SAP-Nppc/Ostn-Tg は、SAP-Nppc-Tg よりも有意に体長及び骨長が大きく、その脛骨成長板軟骨及び肥大化層は SAP-Nppc-Tg に比し有意に肥厚し、OSTN は CNP の骨伸長作用を増強することが示された。加えて、SAP-Ostn-Tg の血中 CNP 濃度は野生型マウスに比し有意に上昇し、更に SAP-Nppc/Ostn-Tg の血中 CNP 濃度は SAP-Nppc-Tg 及び SAP-Ostn-Tg に比し有意に上昇した。</p> <p>【結論】循環血液中の OSTN は NPR-C による CNP のクリアランスを阻害し、CNP の作用を増強することで骨伸長を促進することが示された。OSTN の投与は</p>			

骨伸長障害や低身長を呈する骨系統疾患の治療に有用であり、特に CNP による治療の補助薬として有用である可能性が示唆された。
（論文審査の結果の要旨）
ナトリウム利尿ペプチド (NP) の一つである CNP は生体内で強力に骨伸長を促進し、骨伸長障害に対する治療薬となる可能性を持つ。筋骨格系から分泌されるオステオクリン (OSTN) は NP のクリアランス受容体である NPR-C に結合し、そのクリアランス作用を阻害するとされる。OSTN の骨に対する作用の解明のため作製した OSTN の循環血中濃度が上昇するトランスジェニック (Tg) マウス (<i>SAP-Ostn-Tg</i>) の血中 CNP 濃度は野生型マウスに比し有意に上昇し、全身の骨伸長が促進された。 <i>SAP-Ostn</i> transgene を持つ CNP ノックアウト (KO) 及び NPR-C KO マウスの骨長は transgene を持たない各 KO マウスと同等であった。CNP と OSTN の血中濃度が上昇した Tg マウス (<i>SAP-Nppc/Ostn-Tg</i>) では血中 CNP 濃度のみが上昇した Tg マウス (<i>SAP-Nppc-Tg</i>) よりも更に骨伸長が促進され、血中 CNP 濃度も <i>SAP-Nppc-Tg</i> に比し有意に上昇した。
以上より、循環血液中の OSTN は NPR-C のクリアランス作用を阻害し、CNP の作用を増強することで骨伸長を促進することが示された。OSTN は骨伸長障害の治療薬となり、特に CNP による治療の補助薬となる可能性を持つ。
以上の研究は OSTN の骨伸長促進作用の解明に貢献し、骨伸長障害に対する治療法の開発研究の発展に寄与するところが多い。
したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、平成 30 年 1 月 15 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降